

ANNÉE 1938-1939

N° 77

EXISTE-T-IL UNE MÉDICATION SPÉCIFIQUE DE L'ENCÉPHALITE ÉPIDÉMIQUE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 24 février 1939

PAR

Paul BLOUIN

Ancien Externe des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté de Médecine
né à Poussignac (Lot-et-Garonne), le 9 mai 1914

Examineurs de la Thèse

{	MM. CARLES, professeur	<i>Président.</i>
	DAMADE, professeur	{ <i>Juges</i>
	DE GRAILLY, agrégé	
	FONTAN, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 77

EXISTE-T-IL UNE MÉDICATION SPÉCIFIQUE DE L'ENCÉPHALITE ÉPIDÉMIQUE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 24 février 1939

PAR

Paul BLOUIN

Ancien Externe des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté de Médecine
né à Poussignac (Lot-et-Garonne), le 9 mai 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur	<i>Président.</i>
		DAMADE, professeur	} <i>Juges</i>
		DE GRAILLY, agrégé	
		FONTAN, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen	M. MAURIAC.
Assesseur	M. LABAT.
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

MM.	MM.
Clinique médicale (MAURIAC. DUPERIE.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ... ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique..... GUYOT.	Clinique médicale des maladies des enfants CRUCHET.
Clinique chirurgicale PAPIN.	Chimie biologique et médicale MACHEBŒUF.
Pathologie et thérapeutique générales..... CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique WANGERMEZ.
Clinique d'accouchements. ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques BONNIN.
Anatomie DAMADE.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . PETGES.
Anatomie générale et histologie..... VILLEMEN.	Clin. des mal. des voies urinaires DUVERGEY.
Hygiène..... G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales..... ABADIE.
Médecine légale et déontologie..... LEURET.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie PORTMANN.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale .. LANDE.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT
Chimie RECHOU.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..... GREYX
Botanique et matière médicale CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique DUBECQ.
Pharmacie..... GOLSE.	
Zoologie et parasitologie.. VITTE.	
Médecine expérimentale.. MANDOU.	
Clinique ophtalmologique. AUBERTIN.	
Physiologie TEULIERES.	
	FABRE.

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
Physiologie	N.		LOUBAT.
			MASSE.
			DARGET.
			N.
		Obstétrique.....	RIVIERE.
		Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
		Oto-Rhino-Laryngologie..	DESPONS.
		Dermatologie et syphili-	
		graphie	JOULIA.
		Physique médicale.....	N.
		Chimie générale pharm-	
		aceutique et toxicologie..	N.

MM.	
PIECHAUD.	
DELMAS-MARSALET.	
DE GRAILLY.	
FONTAN.	
BROUSTET.	
DERVILLEE.	
N.	

Médecine générale.....

R. UNIV.
BIBLIOTHEQUE



COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Médecine opératoire JEANNENEY.	Physique médicale et pharmaceutique AURIAC.
Accouchements RIVIERE.	Anatomie J.BEAUVIEUX
Pathologie médicale DELMAS-MARSALET.	Chimie minérale CASTAGNOU
Puériculture..... FAUGERE.	Botanique GIRARD.
Zoologie et parasitologie.. R. SIGALAS	Pharmacie galénique MESNARD.
Médecine légale DERVILLEE	Bactériologie..... MOUREAU.
Urologie DARGET.	Physiologie PETITEAU.
Législat. pharmaceutique. POPLAWSKI.	
Ophtalmologie CABANNES (en congé).	

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE
DE MON GRAND-PERE, DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

*Je lui dois tout.
Que ce modeste travail soit
le bien faible gage de mon pro-
fond amour et de mon infinie
reconnaissance.*

A MA GRAND-MERE

A MES FRERES ET A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MÈS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

STAGE :

1934 MONSIEUR LE DOCTEUR DENIS
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN

EXTERNAT :

1935 MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTMANN
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABADIE
1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES
1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GRAILLY
MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSERIE-LACROIX
1938 MONSIEUR LE PROFESSEUR PERY
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT

A MON JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GRAILLY

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEF DES TRAVAUX D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

*Vous nous avez donné l'idée
de cette thèse qui nous a
extrêmement intéressé.*

*Vous en avez suivi, encour-
ragé et guidé l'élaboration.*

*Nous vous en exprimons
toute notre respectueuse et
profonde gratitude.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES CARLES

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES
MÉDECIN HONORAIRE DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Vous nous avez permis de
réaliser ce travail en nous ou-
vrant votre laboratoire.*

*Veillez trouver ici l'hom-
mage de nos respectueux sen-
timents d'admiration et de
reconnaissance pour vos pré-
cieux conseils, pour l'accueil
bienveillant que vous nous
avez toujours réservé et pour
le grand honneur que vous
nous avez fait en acceptant la
présidence de cette thèse.*

INTRODUCTION

Vingt années après l'épidémie d'encéphalite épidémique qui devait produire de si grands désastres et dont nous observons encore les tristes séquelles, vingt années pendant lesquelles des révivescences locales sur toute l'étendue de la terre devaient être constamment signalées, nous avons voulu dans cette thèse apporter une contribution à l'étude de la thérapeutique dite étiologique de cette affection, et essayer de dégager une ligne de conduite, à l'appui de l'étude des nombreux traitements qui ont été proposés.

L'encéphalite épidémique est une maladie infectieuse grave puisque sa mortalité immédiate est d'environ 35 p. 100 et que le pronostic est encore assombri par des séquelles qui, d'après des statistiques, atteignent une fréquence de 75 p. 100; d'autre part, des cas sporadiques de l'affection sont toujours signalés, nous en rapportons nous-même une observation toute récente; enfin les essais de codification des traitements étant déjà lointains, nous pensons que ce sont là autant de raisons pouvant justifier l'élaboration de ce travail.

Le plan de notre thèse sera le suivant :

1° Dans un premier chapitre, nous étudierons quelques médicaments et examinerons leur action aux trois périodes aiguë, chronique et des séquelles.

2° Dans le second chapitre, nous tâcherons d'en tirer une ligne de conduite thérapeutique.

3° Nous signalerons enfin quelques expériences de laboratoire et essayerons d'en tirer quelques conclusions pathogéniques.

CHAPITRE PREMIER

Étude des médications proposées dans l'encéphalite épidémique

A. LES TRAITEMENTS DE L'ENCÉPHALITE ÉPIDÉMIQUE A LA PHASE AIGUE.

De nombreux médicaments ont été essayés avec des succès très divers ; toutes les médications comptent un succès dans cette maladie. Nous ne ferons que signaler la plupart d'entre elles dont l'intérêt est dénigré par presque tous les auteurs et nous limiterons notre étude à celles qui ont une valeur certaine.

Parmi les premières, signalons :

L'injection intrarachidienne d'un sérum quelconque (antiméningococcique par exemple introduit dans l'espace sous-arachnoïdien) ; *l'autohémothérapie* ; *les injections de bismuth* (Fournier), *de nucléinate de soude* ; *l'arsenic* (cacodylate de soude qui a parfois provoqué des accidents) ; *l'iodobismuthate de quinine* ; *les injections intraveineuses de tartre stibié*.

Autant de traitements qui sont tombés dans l'oubli à cause de leurs fréquents insuccès.

L'iode. — Préconisé en 1921 par le docteur Boudreau ; le malade prend d'heure en heure 10 gouttes de teinture d'iode dans une boisson quelconque ; en quelques jours, en augmentant la dose il atteint la prise journalière de 300 gouttes qu'il continue d'absorber jusqu'à disparition de tout signe pathologique. La médication fut essayée par Von Economo.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature médicale d'observations probantes de la valeur de ce traitement, aussi en leur absence nous ne nous attarderons pas davantage sur lui.

La vaccinothérapie et la sérothérapie. — La sérothérapie avec sérum de convalescent injecté sous la peau ou dans les espaces sous-arachnoïdiens : les résultats en sont contradictoires.

La ponction lombaire qui, pratiquée aussitôt après une injection intraveineuse de formine, déterminerait un afflux plus considérable et plus rapide du médicament vers les centres nerveux. Elle peut avoir son utilité habituelle dans les cas rares où existe une hémorragie méningée (Netter, Achard).

L'autosérothérapie intrarachidienne. — Il s'agit là d'une méthode qui compte à son actif des cas très nets de guérison rapide. Elle consiste à recueillir dans des conditions d'asepsie rigoureuse 10 à 15 centimètres cubes de sang du malade, à en retirer le sérum que l'on inactive pendant une demi-heure à 56° et ensuite à injecter ce sérum inactivé dans le rachis après avoir prélevé une quantité égale de liquide céphalo-rachidien. Le malade doit garder ensuite la position horizontale sans oreiller, pendant 24 heures.

Cette méthode fut inaugurée par Marinesco, puis de nombreux essais furent rapportés. Paulian, de Bucarest, en rapporta deux observations dans la *Revue neurologique* (2 juin 1925) avec guérison très rapide ; ces deux observations paraissent assez probantes, cependant faisons remarquer que l'auteur use de façon courante de salicylate de soude ; il s'agit là d'une cause d'erreur d'interprétation qui toutefois n'enlève pas toute leur valeur aux deux observations.

Depuis lors (1925), nous n'avons plus retrouvé dans la littérature d'observation rapportée sur ce sujet et la description de cette méthode a même complètement disparu des traités classiques.

Si nous y avons un peu insisté, c'est parce que dans la troisième partie de notre thèse nous essayerons d'en tirer quelques conclusions pathogéniques.

L'Electrargol a été employé dès 1920. Il s'agit là d'une méthode adjuvante de réelle et grande valeur et dont l'emploi est encore actuellement des plus classiques dans cette maladie.

L'abcès de fixation. — Préconisé par Pic dans l'encéphalite épidémique, sa valeur de premier ordre dans cette maladie fut mise en lumière par les heureux résultats obtenus par Arnold Netter en 1920 et qui firent l'objet d'une communication à l'Académie de Médecine.

Sur 19 malades dont les abcès avaient été incisés, il y eut 2 décès et 17 guérisons, soit une mortalité de 17,5 p. 100 ; les 2 décès étaient deux femmes enceintes de 3 et 8 mois ; or il est bien établi que la gravidité a sur la marche de l'affection une fâcheuse influence. Les guérisons furent surtout rapides chez les malades où l'injection et l'ouverture de l'abcès avaient été précoces : cette constatation est un des meilleurs arguments pour la généralisation de la méthode à tous ces malades et pas seulement aux formes graves.

Des résultats probants ont été signalés également un peu partout : vers 1921, notre maître le Professeur J. Carles traitait 3 cas d'encéphalite épidémique et obtenait 3 guérisons complètes ; l'un d'eux fit l'objet d'une publication dans le *Journal de Médecine de Bordeaux* (1920) : il s'agissait d'une malade qui fut traitée par cette méthode au 11^e jour de la maladie et qui deux jours plus tard était à peu près guérie alors qu'existait au niveau de l'injection d'essence de térébenthine une violente réaction inflammatoire.

Ces quelques faits rapportés montrent qu'il s'agit là d'une méthode sûre, dont la valeur n'est d'ailleurs plus contestée par personne et qui est passée dans le traitement classique à opposer à cette maladie.

L'Hexaméthylène tétramine (formine). — Cet antiseptique très soluble préconisé par Cushing dans les infections méningées est capable de passer dans les humeurs de l'organisme, y compris le liquide céphalo-rachidien, ainsi que les expériences de Crowe (1908) l'ont montré. Des recherches chez l'animal ont établi qu'il

peut être décelé dans le liquide céphalo-rachidien 20 minutes après l'injection, qu'il atteint son maximum entre la 30^e et la 60^e minute et qu'il est possible de cette façon de guérir des méningites expérimentales.

Afin d'obtenir une action prolongée, Netter préconise son emploi en répétant les ingestions ; mais depuis lors, il a été prouvé que son action est bien meilleure en injections intraveineuses. Les succès de cette thérapeutique sont nombreux : citons les observations d'A. Thomas et Rendu (un cas de guérison, sauf léger séquelle), de Froment (une guérison avec 1 gramme intraveineux par jour), de Schukru (3 guérisons); dans leurs thèses, les docteurs Barry (Paris, 1923) et Leroy (Paris, 1926) lui reconnaissent une importante valeur.

Tous ces faits, les observations que nous signalons, la personnalité scientifique de ceux qui l'ont préconisé et qui ont reconnu sa valeur, la généralisation de la méthode dont l'usage est devenu des plus classiques, sont autant de faits qui nous dispensent de plus amples commentaires pour la justification de cette méthode.

Le salicylate de soude. — Préconisé par Bosc en ingestion, il fut employé pour la première fois par Carnot et Blamoutier (*Paris médical*, 24 fév. 1923) sur deux cas d'encéphalite épidémique, l'un à forme de chorée aiguë qui fut amélioré de façon inespérée puis qui mourut, la sclérose veineuse n'ayant pas permis de continuer les injections intraveineuses ; l'autre malade guérit parfaitement par ce traitement.

Courcoux et Meignant (*Bull. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 1924) publièrent un cas traité successivement par les voies buccale, sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse ; le malade guérit et les auteurs constatèrent que la voie musculaire était la meilleure quand la voie veineuse devenait impossible.

La thérapeutique de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude a fait l'objet de deux thèses : l'une du docteur Barry (Paris, 1923), l'autre du docteur Leroy (Paris, 1926).

Le docteur Barry rapportait 9 observations inédites avec

3 guérisons complètes par le salicylate *per os*, 3 guérisons également totales par le salicylate intraveineux et 3 guérisons incomplètes. Le docteur Leroy en ajoute 14 autres qui se répartissent ainsi : sur 12 cas traités par voie intraveineuse, il y eut 9 guérisons complètes, une incomplète et deux décès. Dans les deux autres cas traités par le salicylate *per os*, il y eut deux guérisons. En 1924, Courcoux et Meignant en rapportèrent une deuxième observation dans la même année avec également guérison totale.

Après avoir ainsi donné une idée générale de la valeur reconnue de ce médicament, nous publierons l'observation d'un cas de névraxite (peut-être encéphalite épidémique) tout à fait récent, due à l'obligeance de notre maître le professeur agrégé de Grailly.

OBSERVATION.

Marcel D., 26 ans, serrurier.

Antécédents héréditaires et collatéraux : rien à signaler.

Antécédents personnels : rougeole dans l'enfance, appendicite à 14 ans opérée avec succès dès la première crise, scarlatine à 21 ans alors que le malade était au régiment, guérie sans complication ni séquelle.

Histoire de la maladie. — Le malade signale tout d'abord que deux mois avant le début de la maladie, il fit deux chutes à environ un jour l'une de l'autre ; une chute d'une échelle dont il se tira indemne et une chute de motocyclette sur l'épaule droite qui provoqua une fracture de la clavicule droite ; pour ce dernier accident, le malade porta pendant plus d'un mois son bras immobilisé dans une écharpe.

Quelques jours après la guérison du traumatisme (novembre 1937), le malade prit trois bains sulfureux très chauds et au sortir du dernier bain il eut froid ; c'était alors le 1^{er} décembre 1937. Le lendemain 2 décembre débute la maladie : le malade ressent un vague endolorissement dans les mains, puis rapidement, en quelques heures, cet endolorissement s'étend progressivement aux avant-bras, puis aux bras, puis à la poitrine, au ventre et, enfin,

à la région vésicale. A peine cette sensation a-t-elle envahi un segment voisin du corps qu'elle disparaît du point qu'elle vient de quitter ; la palpation enfin de ces régions spontanément douloureuses détermine une violente souffrance.

Vers 17 heures de ce jour (2 décembre 1937), alors que cette sensation particulière s'est localisée à la vessie, le malade éprouve un besoin d'uriner, mais malgré ses efforts ne peut le satisfaire. L'impossibilité de la miction se prolonge jusqu'au lendemain matin et le malade est alors obligé de consulter son médecin qui pratique un premier sondage.

La rétention d'urine, seul signe présenté par le malade à ce début, va persister longtemps obligeant d'effectuer des sondages journallement répétés.

Le 2 décembre, un médecin-urologue est appelé en consultation ; il pratique quelques injections irritantes dans la vessie qui ne donnent aucun résultat.

Le 5 décembre 1937, le malade entre à l'hôpital dans le service de clinique médicale du professeur Dupérié où on lui fait une ponction lombaire dont voici les résultats :

L. C. R. : Cellules de Nageotte : éléments 0,60 ; B.-W. négatif ; benjoin colloïdal normal ; albumine 0 gr. 60, glucose 0 gr. 54, chlorure 7 gr. 2 ; le B.-W. et le Meinicke dans le sang se montrent négatifs.

Le 7 décembre 1937, le malade entre à la clinique Tivoli où il est procédé à une injection intrarachidienne de lipiodol par le professeur agrégé Delmas-Marsalet, en vue d'infirmier ou de préciser l'hypothèse d'une compression médullaire. Une radiographie consécutive ne révèle rien d'anormal à la moelle ni à la colonne vertébrale.

Le 8 décembre, le malade revient chez lui ; il est alors entrepris un traitement au sulfarsénol et à l'iodaseptine ; il est fait trois ou quatre injections de sulfarsénol sous la peau et environ six injections intraveineuses d'iodaseptine à deux ou trois jours d'intervalle chacune ; mais le résultat en est très peu sensible, le malade étant obligé de continuer à se sonder et à peine peut-il à force de contracter ses muscles abdominaux expulser quelques gouttes d'urine.

Vers le 12 décembre, il se plaint d'une douleur assez intense localisée à la région lombaire paravertébrale droite ; cette douleur disparaît en quelques jours.

Le 26 décembre, un médecin-radiologue conseille et pratique six séances de radiothérapie au niveau du segment lombaire de la colonne vertébrale ; le résultat est peu sensible et le malade doit toujours continuer à se sonder.

Le 20 janvier 1938, allant à la dernière séance de radiothérapie, il éprouve une sensation d'engourdissement dans les jambes qu'il trouve remuer assez difficilement et il remarque qu'il bute bien fréquemment sur les pavés de la rue. Cette parésie des membres inférieurs va progressivement s'aggraver et le 28 janvier au matin son intensité devient telle qu'il lui est presque impossible de faire mouvoir ses jambes et qu'il doit rester alité. Ce même jour au matin, ses mains en quelques instants sont atteintes d'un tel degré de parésie qu'il ne peut presque plus les remuer, et le soir de ce jour sa langue se prend à son tour et le malade ne peut plus parler.

Un médecin neurologue porte le diagnostic de sclérose en plaques aiguë.

Le lendemain 29 janvier, le malade se réveille profondément obnubilé ne se rendant pas bien compte de ce qu'il se passe autour de lui ; il est atteint de diplopie et durant cette journée il est presque constamment en somnolence.

Le professeur agrégé de Grailly porte alors le diagnostic de névraxite (peut-être encéphalite épidémique) et commence immédiatement une série d'injections d'iodaseptine salicylée ; il fait une injection intraveineuse de ce produit chaque jour de la première semaine, puis une tous les deux jours pendant les trois semaines suivantes.

Dès la première injection, la diplopie disparaît, elle a à peine duré deux jours ; la somnolence disparaîtra en quinze jours environ. Frappé de la non-action de l'iodaseptine simple et de l'effet rapidement bienfaisant de l'iodaseptine salicylée, le professeur agrégé de Grailly prescrit quelques jours après le début des injections intraveineuses, l'absorption quotidienne de 3 gr. de salicylate de soude par jour.

Le 1^{er} février 1938, les mouvements du malade devenaient mal limités dysmétriques ; en même temps, il accusait une légère poussée thermique (37°5 le soir) ; il est à remarquer que c'est la seule fois durant toute la maladie qu'il a présenté de la fièvre ; avant comme après cette élévation de température, sa régulation thermique se faisait régulièrement de 36°6 le matin à 37°1 le soir.

Le 15 février, à la suite des injections intraveineuses d'iodaseptine salicylée et de l'absorption de salicylate de soude, l'état du malade s'est à ce point amélioré qu'il commet l'imprudence de se lever pendant deux heures, de rester debout et de marcher ; à peine s'est-il recouché qu'il apparaît à nouveau une paraplégie spasmodique avec cataplexie.

Le professeur agrégé de Graily continue le traitement ; il fait encore quinze injections intraveineuses d'iodaseptine salicylée à raison d'une par jour ; en même temps, le malade continue d'absorber 3 grammes de salicylate de soude par la bouche.

Le 1^{er} mars, les troubles de la parole disparaissent et le 25 mars, tous les troubles de la démarche et la cataplexie ont disparu.

Depuis le 2 avril 1938, le malade mène une vie sensiblement normale ; depuis lors, il prend à titre de médication d'entretien : chaque jour une cuillerée à café de salicylate de soude Clin dans un peu d'eau de Vichy (cette médication n'a pas entraîné jusqu'à présent de troubles digestifs) ; il prend également, mais très irrégulièrement (par insouciance) de l'uroformine Gobey ; enfin, un traitement antianémique est également ordonné.

Le 5 décembre 1938, à la suite de la suppression d'injections d'Hemostra, le malade présenta des vertiges qui disparurent par la reprise de ces injections.

Enfin, à partir d'avril 1938, les troubles urinaires se sont rapidement améliorés ; au début de cette amélioration, le malade restait parfois un quart d'heure avant de pouvoir uriner spontanément ; actuellement, la miction serait normale n'était l'obligation de l'amorcer par quelques contractions abdominales ou des secousses de toux.

Le malade parle et marche normalement. Seule persiste une sensation de faiblesse et le malade déclare que des vertiges apparais-

sent vite quand il monte à une échelle. Il prend toujours par la bouche de petites doses de salicylate de soude et d'uroformine et est soumis à une série d'injections d'Hemostra.

En somme, il n'est pas douteux qu'à partir du moment où du salicylate de soude a été ordonné une amélioration rapide s'est produite. A la période de convalescence, les imprudences du malade, la suppression du traitement antianémique ou du salicylate de soude entraînaient une rechute ou quelques troubles qui disparaissaient par la reprise du traitement.

Tels sont les médicaments dits étiologiques utilisés à la phase aiguë de l'encéphalite. Nous voyons donc que l'on doit retenir trois médicaments de valeur incontestable : le salicylate de soude, l'uroformine et l'abcès de fixation avec comme adjuvant utile l'électrargol.

B. LES TRAITEMENTS DITS ÉTIOLOGIQUES A LA PHASE CHRONIQUE DE L'ENCÉPHALITE.

Cette phase correspond au terme clinique de parkinsonnisme ; elle s'étend de la période d'envahissement des cellules du névraxe par le virus encéphalitique jusqu'à la période de dégénérescence complète de cette cellule dont le terme clinique est la maladie de Parkinson proprement dite.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature médicale des cas traités par l'uroformine ; seules deux méthodes ont été préconisées : l'autosérothérapie intrarachidienne et le salicylate de soude.

L'autosérothérapie intrarachidienne. — Paulian (de Bucarest) l'a utilisée dans 8 cas de parkinsonnisme. Sur ces 8 cas, il y eut une guérison stable et contrôlée 8 mois après ; dans les autres cas, l'amélioration a été notable. L'auteur fait remarquer que cette méthode donne d'excellents résultats dans le parkinsonnisme, des résultats appréciables avec l'emploi de sérum de

malade atteint de parkinsonnisme injecté dans le liquide céphalo-rachidien d'un autre malade atteint aussi de parkinsonnisme, et des résultats nuls chez le parkinsonnien.

Le docteur Moore (Los Angeles) a traité également ses malades par cette méthode et arrive à cette conclusion : la thérapeutique future est comprise dans ces deux points :

a) Un accroissement des propriétés antitoxiques du sérum.

b) L'application du sérum directement à l'endroit où siège le mal. Sur 12 observations, il compte 2 améliorations de plus de 6 mois et 4 avec amélioration plus prolongée qu'avec toute autre méthode.

Depuis cette publication, nous n'en avons pas trouvé d'autre sur cette thérapeutique, aussi ne l'avons-nous signalée que pour en tirer quelques conclusions dans la troisième partie de cette thèse.

Le salicylate de soude. — Dans sa thèse, le docteur Leroy rapporte 7 observations de malades traités à cette période par le salicylate : sur ces 7 cas, il y eut 3 améliorations persistantes, une temporaire et 3 échecs complets.

Epstein Farham et Stanley Cobb rapportent 12 cas avec amélioration temporaire. Bouchard (Presse médicale, 1924) décrit deux cas améliorés pendant 4 mois.

Le professeur Denechau et le docteur Leroy (*Monde médical*, 1^{er} déc. 1926) publient un cas amélioré temporairement après chacune des séries de salicylate de soude intraveineux sans pouvoir jamais revenir à l'état normal.

Le professeur agrégé de Grailly a lui-même utilisé ce produit et voici l'observation d'un de ses malades :

OBSERVATION.

M. D.-L., 51 ans, Bordeaux.

Antécédents : rien à signaler.

Histoire de la maladie. — L'affection a débuté en 1918 alors que le malade était à la guerre. Les renseignements qu'il nous

donne sur ce début sont très peu nombreux, étant donnée l'époque assez éloignée où cela se passait.

Il se souvient seulement qu'il fut pris un jour de céphalée intense avec diplopie, troubles de la parole et élévation thermique à 39°. Evacué sur Guéret où il demeura un mois, il ne fut soumis en fait de traitement qu'à une série de purgations répétées, le diagnostic de grippe ayant été porté.

La maladie dura quelques jours sans que le malade put préciser davantage ; puis tous les signes disparurent. Il fut envoyé en convalescence à Bordeaux pendant huit jours, puis renvoyé au front où il devait rester jusqu'à la fin des hostilités. Il nous signale qu'un signe était apparu, puis avait persisté à la fin de la guerre : l'insomnie ; le malade ne dormit pas pendant sept mois consécutifs, puis ce temps étant écoulé, se reposant un jour à la campagne il eut une heure de sommeil, puis ce dernier augmenta progressivement sans cependant et même à l'heure actuelle atteindre une durée normale.

Revenu à Bordeaux à la fin de la guerre, il reprit et exerça normalement son métier de boucher.

En 1920, un nouvel épisode de la maladie apparaît ; un jour la céphalée renaît, elle devient rapidement intense, insupportable ; elle est accompagnée de fièvre à 39° et de tremblement. Ces trois symptômes devaient persister pendant quatre ans et disparaître spontanément en 1924 en même temps qu'apparut à cette date une raideur de certains muscles constituant progressivement un syndrome parkinsonien. Le tremblement devait réapparaître après une brève interruption et atteindre une intensité très gênante, de sorte que le malade devait à partir de 1924 abandonner son métier.

Contre la céphalée qui était fort intense et qui résista à plusieurs médications, il avait été tenté en 1921 une opération chirurgicale en vue de redresser sa cloison nasale qui était légèrement déviée, mais elle n'avait amené aucun résultat.

En 1926, des traitements furent entrepris en vue d'améliorer et d'arrêter le parkinsonisme en train de se constituer : ce fut d'abord à l'hôpital Saint-André où on lui fit une injection de scopolamine qui amena une guérison apparente durant cinq jours ;

mais ces injections ne furent pas poursuivies. Un B.-W. fait à cette époque se révéla négatif.

Puis il fut tenté des injections sous-cutanées de sulfarsénol qui ne donnèrent aucun résultat. Le malade partit aux Pyrénées où il resta plusieurs semaines espérant l'amélioration qui ne se produisit toujours pas.

Entre temps était apparue une salivation très intense complétant ainsi le syndrome parkinsonien.

Seule, la prise répétée de *Datura Stramonium* améliorait un peu le malade.

En 1936, apparaît un nouvel épisode aigu, semblable à celui qui s'était produit 10 ans auparavant. La fièvre le reprend, atteint 39°, le tremblement et la raideur acquièrent une telle intensité que le malade est obligé de rester couché au lit, la mastication devient impossible et le malade doit être nourri exclusivement de liquides ; enfin, tandis que la céphalée devient très intense, la salivation s'exagère encore. Le malade ne mange plus et maigrissant progressivement arrive bientôt dans un véritable état cachectique.

Le professeur agrégé de Grailly fait au malade quelques injections intraveineuses d'uroformine, puis commence une série d'injections intraveineuses de salicylate de soude. Dès la première injection de ce dernier produit, une pénible démangeaison apparue quelques jours avant disparaît. A la suite des injections suivantes, la contracture diminue et à la sixième injection il peut aller seul de son lit à sa table et manger seul. Depuis cette sixième injection, le malade a marché le premier jour pendant une heure et progressivement de plus en plus.

Après un mois d'injections intraveineuses de salicylate de soude, le docteur de Grailly interrompt le traitement ; à cette époque, le malade marchait sensiblement normalement n'était la persistance d'une légère allure parkinsonienne et il pouvait aisément monter et descendre les escaliers ; la salivation avait disparu ; l'appétit revenait et le poids avait augmenté de 4 à 6 kilogrammes.

Depuis cette série d'injections, le malade en a reçu deux autres dont la plus récente remonte au mois de mars 1938. Dans leur intervalle, il prend un des produits suivants : de la scopolamine

par voie buccale qui l'améliore un peu, du salicylate de soude (2 gr. par jour avec une dose égale de bicarbonate de soude), de la poudre de Datura (0 gr. 40 tous les jours). Enfin, depuis le 1^{er} novembre 1938, il absorbe 1 gr. d'uroformine chaque jour.

Actuellement, le malade ne travaille pas ; il n'exerce plus son métier depuis 1920. Son aspect général est bien celui d'un parkinsonnien avec son attitude, son tremblement, sa raideur, sa difficulté dans les mouvements. Cependant, il se lève tous les jours, marche, parle et écrit quoiqu'un peu indistinctement ; il ne se plaint pas de céphalée, ne salive pas et dort quelques heures de la nuit.

Des publications que nous avons rapportées et de l'observation publiée, nous voyons donc que le parkinsonnisme est, au moment des poussées successives qui en manifestent la progression, sinon guérissable, du moins améliorable et cela pendant quelques mois ; le salicylate de soude intraveineux arrête les poussées évolutives, telles celles qui sont apparues dans notre deuxième observation et ainsi il empêche de nouvelles lésions de se constituer.

C. LE TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE DES SÉQUELLES DE L'ENCÉPHALITE ÉPIDÉMIQUE.

Que ce soient la maladie de Parkinson ou des troubles du tonus (myoclonies, etc...), des signes sensitifs (algies), des parésies, des troubles mentaux ou des désordres endocriniens, ces séquelles ne sauraient être influencées par la médication étiologique puisque ce facteur a lui-même complètement disparu et qu'il ne reste plus au niveau des centres nerveux présidant à ces diverses fonctions que des lésions définitivement constituées. Et de fait ni l'uroformine ni le salicylate de soude ne comportent de succès à cette période autant que nous avons pu le constater par l'absence d'observation.

Cependant remarquons que l'on ne peut savoir le moment où

la phase chronique fait place à la période des lésions définitivement constituées. Le docteur Moore fait remarquer que la paralysie agitante n'est pas nécessairement l'équivalent de la destruction des zones correspondantes du système nerveux central, que l'abolition des fonctions doit être due à l'intoxication ou à l'infection.

En présence donc de tout malade atteint de syndrome parkinsonien et dans l'impossibilité de savoir s'il n'est pas encore dans la phase de parkinsonisme, il nous paraît raisonnable de tenter toujours la thérapeutique étiologique uroformine-salicylate de soude et de la poursuivre sous forme de séries d'injections ou d'ingestions prolongées et répétées.

Si ces séries de traitement n'amènent aucun résultat, peut-être pourra-t-on penser être à la période des séquelles, mais cette conclusion nous paraît ne devoir être prise, à cause des conséquences qui en découleraient, qu'après un traitement bien suivi, prolongé et suffisamment répété.

Et cette thérapeutique nous paraît encore plus justifiée si le malade présente des poussées évolutives, comme c'était le cas du malade de notre maître, le professeur agrégé de Grailly.

On pourra ainsi espérer, en conservant certaines fonctions cellulaires, empêcher la maladie de Parkinson de se constituer dans sa totalité.

Et nous pensons enfin que ce traitement doit s'appliquer, et pour les mêmes raisons, aux malades atteints d'autres séquelles de l'encéphalite épidémique, aussi bien motrices que sensitives, mentales ou endocriniennes, avec le même espoir sinon d'une disparition complète, du moins d'une régression ou tout au moins d'un arrêt de l'évolution de ces troubles.

CHAPITRE II

Thérapeutique dite étiologique de l'encéphalite épidémique

Nous faisons donc entrer sous cette appellation quatre médicaments: le salicylate de soude, l'uroformine, l'abcès de fixation et l'électrargol. Nous ne ferons ici qu'une étude succincte de leur application.

L'électrargol : 5 centimètres cube en injections sous-cutanée ou intramusculaire, une tous les deux jours, 3 au maximum.

L'abcès de fixation : 1 centimètre cube d'essence de térébenthine injectée aseptiquement dans le tissu cellulaire de la face externe de la cuisse, réinjecter 1 centimètre cube le lendemain si la réaction est nulle ou insignifiante, inciser tardivement du 6^e au 10^e jour.

L'hexaméthylène tétramine : Loeper et Grosdidier (Soc. méd. hôp., 31 mai 1918) l'étudiant dans la typhoïde, les infections pulmonaires biliaires et urinaires préconisèrent son emploi en injection intraveineuse. Netter le conseille en ingestion où son action s'exercerait sinon de façon plus intense, du moins de manière plus prolongée.

En 1921, notre maître le professeur J. Carles (*Vie médicale*, Paris) envisageait de la façon suivante l'application de ce produit : par voie buccale :

Urotropine	20 grammes
Eau distillée	300 grammes

2 cuillerées à soupe par jour en ingestion ou en lavement si on arrive difficilement à le faire absorber au malade,
et

Urotropine 1 gramme

Eau distillée 10 centimètres cube

à répartir en 5 ampoules de 2 centimètres cube, à préparer à froid et à stériliser par tyndallisation ; injecter chaque jour une à 4 ampoules de 2 cc. par voie musculaire ou intraveineuse.

Cette posologie est toujours la même actuellement et la voie veineuse est de beaucoup préférée des classiques.

La médication urotropinique devra être prolongée bien au delà de la période aiguë ; il suffira d'abaisser la dose quotidienne ; celle de 0 gr. 50 continuée pendant des semaines après la convalescence paraît convenir. Il sera également nécessaire à chaque poussée nouvelle de reprendre le traitement et de le prolonger bien au delà de la stabilisation acquise.

Le salicylate de soude. — Schlessen étudie les conditions qu'il doit présenter pour n'être point irritant : ses solutions doivent être limpides, incolores, neutres au tournesol, conservées en ampoules de verre non coloré et à l'abri de la lumière ; il faut éliminer ses impuretés qui sont des molécules d'acide libre, des phénols et des traces de fer (ce dernier pourrait donner de gros signes surajoutés : hyperthermie à 40° parfois, pouls à 160, frisson, sensation de constriction thoracique, etc...); l'injection doit être strictement intraveineuse, le produit injecté dans le tissu cellulaire amenant des escarres.

Schlessen montra qu'un gramme de salicylate étant injecté par voie veineuse, l'élimination se prolonge 13 heures chez un sujet à perméabilité rénale normale ; avec 2 grammes, elle se poursuit 18 à 24 heures ; avec 3 grammes, pendant 36 à 48 heures. On en peut conclure que chez l'adulte, avec la dose minima de 3 grammes intraveineux, l'élimination se prolonge de façon appréciable pendant un peu plus de 24 heures et que par conséquent, en pratiquant des injections quotidiennes, c'est avec cette dose minima que l'on peut maintenir l'organisme sous l'influence

constante du médicament. Le docteur Barry, dans sa thèse, conseille 3 gr. intraveineux en commençant par 1 gr. par jour pour tâter le terrain, puis d'élever la dose à 2 gr., puis à 3 gr. Denechau préconise aussi 3 gr. intraveineux par jour ; Courcoux et Meignant, 4 gr.

Quant à la concentration, il faut s'efforcer de la faire telle qu'elle ne sclérose pas les veines injectées ; Carnot et Blamoutier qui, les premiers, préconisèrent la voie veineuse, utilisèrent, chez leur première malade, une solution à 50 % ; elle provoqua une sclérose veineuse qui empêcha de poursuivre les injections et, après une amélioration vraiment inespérée, la malade mourut. Ils conseillèrent donc une solution à 4 % qui fut employée ensuite par Barry. Bernard Marchal et Bureau, puis Leroy, utilisèrent une solution contenant 10 gr. de salicylate de soude pour 100 gr. de sérum glucosé à 10 % ; cette solution fut parfaitement tolérée par les veines. Enfin, note maître, le professeur J. Carles, étend la solution à 1 p. 20, soit 50 centigrammes de salicylate de soude pour 10 c³ de sérum glucosé à 50 p. 1.000.

Rappelons que Courcoux et Meignant recommandent l'emploi de solutions récemment préparées ; ils disent éviter ainsi une des causes fréquentes de choc au cours de l'injection. Quant à l'enfant, aux dires de Lesné et de Tailens, il supporterait fort bien le salicylate. Lorsque la voie buccale devient, chez lui, impossible, ils préconisent la voie rectale, mais il est bien certain que, chez lui comme chez l'adulte, c'est la voie veineuse qui donne les meilleurs résultats.

Denechau et Leroy conseillent de ne pas descendre, chez l'enfant, au-dessous de 1 gr. 50 par jour, dont 0 gr. 50 par voie veineuse et 1 gr. par voie musculaire ; mais il est évident que cette donnée générale doit être modifiée en rapport avec l'âge, la résistance de l'enfant et l'intensité de la maladie.

Nous dirons maintenant quelques mots des inconvénients de la médication salicylée ; non pas des petits troubles causés par elle (bourdonnements d'oreilles, nausées, vomissements, etc...), mais de l'acidose salicylée.

Langmeard, en 1906, rapporta deux cas d'acidose salicylée

suivis de mort à la suite d'un traitement sans adjonction de bicarbonate de soude ; c'est, d'ailleurs, à la suite des travaux de Lees Langmeard et Mackensie que Daniélopou recommanda d'associer une dose double de bicarbonate de soude aux doses élevées de salicylate de soude.

Paisseau, Friedman et Vaille rapportent un cas d'acidose avec respiration de Kussnaul, odeur chloroformique de l'haleine, état semi-comateux, hyperglycémie et acétonurie, et qui mourut en cyanose, malgré du sérum bicarbonaté administré par toutes les voies d'introduction, malgré de l'insuline et une injection intraveineuse pré-mortem de 10 cc. de sérum glucosé hypertonique à 300 p. 1.000.

Halleron et Bénard décrivent un cas guéri par des injections intraveineuses de bicarbonate de soude.

Meklen et Bénard publient un cas avec guérison ; pour eux, le meilleur moyen de prévenir l'acidose est de surveiller le malade pour dépister la respiration ample et profonde caractéristique de l'acidose et de surveiller le pH colorimétrique des urines ; au moindre doute il faudra mesurer la réserve alcaline, suspendre le salicylate, donner au malade du sirop de sucre, veiller à la libération de son intestin et le faire boire abondamment. Ces moyens suffiraient dans les cas peu graves ; dans les cas graves, ils font en plus des alcalins du sucre et de l'insuline.

Il est bien évident que, dans les cas d'acidose, c'est le traitement de l'acidose et du coma diabétique qu'il faut appliquer. En résumé, la thérapeutique étiologique de l'encéphalite peut être envisagée à la phase aiguë de la façon suivante : salicylate de soude intraveineux 1 gr. 50, 2 gr. et même 3 gr. en une et mieux en deux injections (matin et soir) ; on répartit ainsi de façon plus homogène le médicament dans les 24 heures ; on peut en donner aussi par la bouche une petite dose (2 gr. par exemple) associé à une dose double de bicarbonate de soude et que l'on donnera à intervalle éloigné des injections intraveineuses, ce qui homogénise encore plus la concentration sanguine de ce produit dans les 24 heures ; il est possible aussi de faire des injections intramusculaires.

On fera des injections intraveineuses quotidiennes d'uroformine à raison de 0 gr. 50 à 1 gr. On ajoutera, enfin, un abcès de fixation et de l'électrargol de la manière que nous avons décrite.

Insistons sur la nécessité de continuer longtemps encore après la fin apparente de la maladie, les injections de salicylate et d'uroformine. C'est la seule façon d'éviter le passage à la phase chronique de la maladie. Quant à cette phase chronique elle-même, elle réclame des traitements successifs au salicylate de soude sous forme de séries d'injections intraveineuses et de prises buccales appliquées principalement au moment des poussées infectieuses ; c'est la seule manière de les juguler et d'éviter l'établissement de lésions définitives nouvelles. On essaiera aussi l'uroformine qui, comme nous le dirons plus loin, nous paraît pouvoir agir à cette période.

Enfin, les quelques cas de mort signalés nous montrent de combien d'attention doit être entouré le malade soumis à la thérapeutique salicylée. Nous-même, au cours de quelques expériences effectuées au laboratoire de thérapeutique de la Faculté de médecine, avons déterminé la mort d'un lapin en quelques secondes, après des convulsions généralisées à la suite d'une injection intraveineuse de 1 gr. de salicylate de soude au dixième poussée peut-être un peu trop rapidement ; l'autopsie immédiate de l'animal révéla la présence d'un gros caillot dans le ventricule droit.

Les quelques observations de mort par acidose salicylée, les dangers des injections intraveineuses (escarres si l'injection est faite hors de la veine, possibilité de mort en quelques secondes si l'injection est poussée trop vite ou sans tenir compte des réactions du malade pendant l'injection), la nécessité de par la brusque variation des symptômes de changer à tout instant les doses sont autant de facteurs qui nous incitent à dire que c'est au médecin lui-même à faire les injections intraveineuses de ces produits, sources à peu près certaines de guérison si elles sont bien faites, mais également sources possibles de gros déboires quand elles sont mal pratiquées.

CHAPITRE III

Considérations pathogéniques

Le salicylate de soude.

La légitimité de cette médication a été mise hors de doute par les expériences de Levaditi et Harvier sur le lapin ; ce dernier meurt d'une inoculation intracérébrale de virus, alors qu'il survit à l'inoculation de ce même virus maintenu une demi-heure à l'étuve au contact d'une solution de salicylate de soude ; et un lapin traité par du salicylate quatre jours avant l'inoculation et après elle, a une survie plus longue que sans l'emploi du salicylate.

D'ailleurs, l'ultra-virus encéphalitique n'est pas le seul à être ainsi neutralisé ; rappelons la spécificité du salicylate dans le rhumatisme articulaire aigu ; citons également un article récent du docteur Carelli qui l'a essayé chez des malades atteints de grippe, oreillons, rougeole et scarlatine ; ses résultats seraient appréciables dans ces diverses affections : les complications de la rougeole seraient diminuées ou ne se verraient pas, l'asthénie grippale disparaîtrait en un ou deux jours, etc... l'auteur donne le produit par la bouche avec une dose à peu près double de bicarbonate de soude.

Ainsi, le salicylate de soude apparaît comme le produit quasi-spécifique des ectodermoses neurotropes. Mais, pour atteindre le virus filtrant, il doit traverser la barrière hémato-méningée perméable de dedans en dehors et non de dehors en dedans ; peut-être le salicylate, produit essentiellement diffusible, la traverse-t-il dans les deux sens ?

Les recherches sur ce sujet ont été nombreuses ; Gaujoux, Recordier, Léna et Andrac l'étudièrent sur des humains dans des conditions très différentes et conclurent à la perméabilité pour ce produit de dehors en dedans ; d'autres auteurs (Relich, Marfan et Lagarre, Mestrezat, Castaigne, ne la reconnurent que quand la barrière hémato-méningée n'est pas normale. Dans des recherches récentes, Daniel a retrouvé le salicylate de soude dans le liquide céphalo-rachidien après ingestion de 2 gr. Il est donc à peu près certain qu'en ingestion comme en injection le salicylate passe dans le liquide céphalo-rachidien.

Nous-même avons étudié sur le lapin cette perméabilité méningée au laboratoire de thérapeutique à la Faculté de médecine. Nous avons employé des solutions de salicylate de soude à 50 % et nous faisons des ponctions lombaires à l'animal un quart d'heure après l'injection intraveineuse ; nous avons pu recueillir du liquide céphalo-rachidien non sanglant qui donna nettement la réaction violette par le perchlorure de fer ; la même réaction fut obtenue chez deux autres lapins mais, étant donné la présence d'une légère teinte rosée du liquide céphalo-rachidien, nous n'essaierons pas d'en conclure. Chez un quatrième lapin, pareillement injecté, nous avons recueilli la moelle et le cerveau et, sur des tranches de section, nous avons recherché la réaction du perchlorure de fer qui fut très nette.

Par ingestion, nous avons pu constater également le passage du salicylate dans le liquide céphalo-rachidien, mais en faible abondance ; nous en rapportant à nos tables de dosage, nous avons estimé sa concentration trente minutes après l'absorption de 2 gr. 15 de salicylate à un demi-milligr. par centimètre cube de liquide céphalo-rachidien.

Comparant sur deux lapins le taux de passage du salicylate par les voies buccale et veineuse dans le liquide céphalo-rachidien, nous avons pu constater ce qui suit :

Nous avons fait une injection intraveineuse de 2 gr. 30 à un lapin de 1.900 gr. (cette injection dura environ 10 minutes pour éviter la mort immédiate) ; il mourut 1/4 d'heure après et, dans son liquide céphalo-rachidien, retiré des espaces sous-arachnoï-

diens du crâne après autopsie, nous avons jugé une concentration de 1 centigr. par centimètre cube. Le deuxième lapin, pesant 1.700 gr., reçut par ingestion 2 gr. 15 du produit ; sacrifié une demi-heure plus tard son liquide céphalo-rachidien contenait environ 1/2 milligr. par centimètre cube. Faisons remarquer que leur sang hémolysé donna une concentration à peu près égale de salicylate. Cette expérience prouve assez bien la grande utilité de la voie veineuse à la période aiguë de la maladie, cette voie permettant le passage d'une plus grande quantité du produit et elle montre également la possibilité du traitement de la phase chronique par ce médicament donné en ingestion ; sa concentration est moins élevée, mais il est probable que sa persistance est plus grande et sa durée d'action plus prolongée. L'action du salicylate *in vitro* et son passage à travers la barrière hémato-méningée suffisent à faire comprendre son efficacité dans l'encéphalite épidémique.

Faisons enfin remarquer que si, dans notre deuxième expérience, le lapin qui avait ingéré une si forte dose de salicylate n'était pas mort une demi-heure après, il est probable qu'il l'aurait été un peu plus tard, car il nous est arrivé un matin de trouver mort un lapin de plus de 2 kg. qui avait absorbé la veille 1 gr. de salicylate en solution.

L'Uroformine.

Autrement difficile est à interpréter son mode d'action. Nous pensons que trois éventualités peuvent être envisagées :

1° *Une action antiseptique semblable à celle du salicylate ;* peut-être existe-t-elle, mais nous n'avons pas trouvé, dans la littérature médicale, d'expérience semblable à celle de Levaditi et Harvier pour ce produit.

2° *Est-ce par phylaxie ?* — C'est ainsi que Noblia, dans sa thèse, envisage son mode d'action. Ce mode d'immunité se distingue des autres par l'absence d'anticorps, sa rapidité d'action, sa non-spécificité qui s'exerce vis-à-vis de substances très

variées. La substance phylactisante protège contre une substance prochainement introduite (telle la spartéine contre le venin de vipère), mais il est évident qu'il faut comprendre aussi parmi les phénomènes de phylaxie des cas où la protection se manifeste même si l'absorption du toxique a précédé celle de la substance phylactisante (si on injecte de la toxine tétanique à un lapin le tétanos ne se déclare qu'après une « période d'incubation » de quelques jours pendant lesquels une substance phylactisante injectée peut empêcher l'éclosion du tétanos) ; c'est ainsi que Noblia considère le traitement du tétanos par le chloroforme et de l'encéphalite par le salicylate. Et il faudrait même à interpréter le traitement du tétanos par le chloroforme, faire entrer des faits où la substance phylactisante agirait, le toxique étant déjà fixé, et qu'une fois la substance toxique libérée elle soit ou bien éliminée ou neutralisée (par le sérum ou des spécifiques tel le salicylate de soude), ou encore fixée par d'autres organes. Nous pourrions donc ce nous semble interpréter les faits par le déplacement du virus encéphalitique et de sa toxine par l'uroformine et leur élimination ou leur neutralisation par le salicylate de soude.

Noblia a montré que l'uroformine a une action phylactisante (pour la strychnine la spartéine et un peu pour le virus rabique) qui s'exerce quand on l'injecte avant le toxique ; injectée après lui, elle en augmente au contraire le pouvoir toxique ; il a également montré que le salicylate de soude est aussi une substance phylactisante vis-à-vis de la spartéine, de la strychnine et du virus rabique ; enfin, il a montré que le salicylate de soude et l'uroformine étant associés, au lieu de voir augmenter la puissance phylactisante, celle-ci diminue, au contraire, et les troubles apparaissent plus précocement. A priori, nous pourrions penser qu'il en est de même dans l'encéphalite, or l'observation du malade de notre maître, le professeur agrégé de Grailly, nous montre qu'au contraire l'association des deux produits a des effets excellents.

Nous pensons donc que ce mode d'action n'est pas absolument démontré.

3° Nous pensons, au contraire, que l'uroformine agit différemment et cette croyance nous est dictée par des considérations sur des états analogues à l'encéphalite. C'est ainsi que, dans le tétanos, l'uroformine employé en injections intraveineuses conjointement au sérum antitétanique intraveineux donne un taux de guérison de 71 % environ ; or le sérum antitétanique introduit dans le sang sans uroformine a une action à peu près nulle ; son changement d'activité proviendrait-il d'une modification de la perméabilité méningée lui permettant d'agir au point même du mal ?

Dans l'encéphalite épidémique, la méthode autoséro-thérapique de Paulian à la phase aiguë, de Paulian et de Moore à la phase chronique ne renferme-t-elle pas quelque chose d'exact ? Et en faisant de l'uroformine intraveineux les promoteurs de cette méthode (par l'uroformine) n'ont-ils pas facilité le passage du sérum dans le liquide céphalo-rachidien et les centres nerveux et, par là, effectué une méthode analogue à l'autosérothérapie intrarachidienne ?

Car il n'est pas certain que le sérum du malade atteint d'encéphalite épidémique ne possède pas de propriétés antitoxiques et anti-infectieuses ; leur sérum aurait même un pouvoir neutralisant pour le virus, il est vrai peu actif. Comment, en effet, sans admettre cette notion, expliquer que des inoculations intracérébrales et intra-oculaires soient toujours positives, alors que des injections du même virus par voie musculaire ou sous-cutanée soient tantôt suivies de la maladie, tantôt dénuées de tout effet.

Certes, Levaditi et Harvier montrèrent, par leurs recherches, la réussite incomplète de la vaccination expérimentale et l'échec de neutralisation du virus par les sérums de convalescents ; mais, tout dernièrement, Hodes et Webster ont montré que l'on pouvait fort bien vacciner une souris par la voie sous-cutanée contre une inoculation ultérieure intracérébrale ou intranasale et que des anticorps pouvaient être décelés dans le sérum, mais très tardivement. Et, comment expliquer que cette maladie qui tue dans 28,5 % des cas (Cruchet, Moutiers, Calmette, octobre

1920) n'aie pas une mortalité plus élevée, pour ne pas dire constante, si on n'admet pas, en dehors même des variations possibles de l'agent infectieux, des variations anti-infectieuses et antitoxiques du sérum ? Et ce sérum présente-t-il, suivant les individus, ces dernières propriétés à des taux variables ? Et, pour expliquer un facteur de plus, la perméabilité hémato-méningée pour ces anticorps est-elle elle-même variable avec les individus ? Tous ces facteurs pourraient expliquer les guérisons spontanées et les diverses autres évolutions de la maladie.

En tout cas, si l'on ne fait pas de sérum de convalescent (qui, d'ailleurs, peut être dangereux par la transmission possible de virus encéphalitique nouveau), la méthode autosérothératique ne présente pas cet inconvénient. Nous avons donc pensé que l'uroformine agissait en faisant indirectement de l'autosérothérapie intrarachidienne, c'est-à-dire en apportant aux centres nerveux les propriétés antitoxiques du sérum et cela justifierait son emploi à la phase aiguë et chronique comme était justifiée elle-même la première méthode (Paulian-Moore).

Les proportions variables de succès pourraient être expliquées par les variations de deux facteurs : propriétés anti-infectieuses et antitoxiques du sérum et perméabilité méningée, ces deux facteurs étant peut-être variables avec chaque individu.

Nous avons donc, au laboratoire de thérapeutique, à la Faculté de médecine, et assisté de notre camarade Jacques Moreau, préparateur à ce laboratoire, étudié les variations de la perméabilité hémato-méningée pour le salicylate de soude sous l'influence de l'uroformine.

Cette question avait déjà été envisagée par Léonard Hill (1900) qui avait vu que, sous l'influence de l'anesthésie, le bleu de méthylène passe en plus grande quantité dans le liquide céphalo-rachidien que sans anesthésie ; Noblia, reprenant ces travaux, n'en confirma pas les résultats. Nous-même avons expérimenté avec des injections intraveineuses de salicylate de soude au lapin, et nous mettions le produit en évidence dans le liquide céphalo-rachidien par le perchlorure de fer.

Nous avons opéré sur cinq séries de trois lapins.

Dans les trois premières séries, nous avons opéré comme suit :

Au premier lapin, nous avons injecté, dans la veine marginale de l'oreille, 1 gr. de salicylate de soude à 50 % ; au deuxième, 1 gr. d'uroformine à 25 % intraveineux puis, cinq minutes après, 1 gr. de salicylate à 50 % ; par une goutte de perchlorure de fer, nous avons recherché le salicylate dans le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire : la teinte fut nettement plus foncée chez le deuxième lapin. Dans deux autres séries d'expériences, nous avons refait exactement la même chose : dans ces deux cas, les colorations furent légèrement moins intenses chez les deuxième lapins, mais, dans le liquide céphalo-rachidien de ces lapins injectés, d'abord d'uroformine, il s'était formé un précipité ; or, il se forme un précipité dans les solutions de salicylate à concentration supérieure à un centigramme environ pour 10 cc. d'eau distillée traitées par le perchlorure et, dans les plus faibles concentrations, la teinte varie du violet foncé au jaune clair, mais il ne se forme pas de précipité. Nous aurions donc pu penser que, chez les lapins injectés d'abord d'uroformine, il était passé davantage de salicylate dans le liquide céphalo-rachidien. Cependant, nous n'attachons pas une valeur bien grande à ces trois premiers essais, le liquide céphalo-rachidien étant toujours rosé, et cela dans des proportions variables. Or, cette réaction aurait pu aussi bien être donnée par les globules blancs qui, dans le sang, se chargent du salicylate de soude (Arnozan et Montel).

Nous avons donc, pour éliminer cette grosse cause d'erreur, opéré les mêmes expériences, mais, au lieu de faire des ponctions lombaires, nous avons sacrifié l'animal un quart d'heure après en le saignant et, dans le cerveau, nous avons recueilli du liquide céphalo-rachidien très pur que, dans tous les cas, nous avons centrifugé pour plus d'exactitude. Nous avons expérimenté de cette façon sur quatre autres lapins.

Les deux premiers furent injectés l'un de 1 gr. de salicylate intraveineux, l'autre de la même dose et par la même voie, cinq minutes après une injection de 0 gr. 50 d'uroformine intra-

veineux. Nous référant à une fiche calorimétrique préalablement établie, nous avons jugé qu'il était passé 1 milligr. de salicylate pour 10 cc. de liquide céphalo-rachidien chez le premier lapin, et 50 milligr. chez le second injecté d'abord d'uroformine ; mais quelques heures plus tard les colorations du liquide céphalo-rachidien du deuxième lapin diminuèrent et la différence nous apparut bien moins nette.

Nous avons repris l'expérience sur deux autres lapins en leur injectant une dose proportionnée à leur poids, soit 0 gr. 30 pour le premier, pesant 1.900 gr., et 0 gr. 26 au second de 1.700 gr., auquel nous avons fait cinq minutes avant 0 gr. 25 d'uroformine intraveineux.

Cette fois, les doses furent sensiblement les mêmes (environ 1/2 milligr. de salicylate par centimètre cube de liquide céphalo-rachidien).

Que pouvons-nous conclure de ces expériences ? Dans le premier cas, la différence nous parut tout d'abord assez nette, dans le deuxième, elle ne le fut certainement pas ; nous en concluons que, si l'uroformine facilite le passage du salicylate, cette propriété nous apparaît peu intense et, en tout cas, inconstante. Mais nous ferons cependant remarquer que le salicylate n'es. pas sérum et que cette propriété encore incertaine de l'uroformine s'exerce peut-être surtout vis-à-vis du sérum.

En tout cas, n'ayant pas connaissance d'expérimentation semblable, nous ne chercherons pas à conclure de nos seules expériences.

Ce que nous pouvons, par contre, affirmer, c'est que nous n'avons pas vu l'uroformine diminuer le passage du salicylate de soude ; ainsi donc, à tout point de vue, les injections de salicylate et d'uroformine ont leur utilité, les premières par leur action antiseptique propre, les deuxième par leur action peut-être phylactisante ou peut-être antosérothérapique indirecte ; le passage du sérum du malade, dans ce dernier cas, agirait dans la mesure de la défense de l'organisme qui pourrait être renforcée par l'abcès de fixation et l'électrargol.

Enfin, nous avons cherché si d'autres substances phylactisantes (chloroforme somnifène) facilitaient le passage du salicylate de soude ; nos expériences n'ont pas confirmé cette hypothèse et, dans deux cas, le taux était sensiblement le même qu'avec la simple injection intraveineuse de salicylate.

CONCLUSIONS

I. La médication dite étiologique de l'encéphalite épidémique aux deux périodes aiguë et chronique nous apparaît comme extrêmement active. Un traitement prolongé et bien suivi nous paraît devoir guérir le malade à la phase aiguë et améliorer considérablement les malades au stade chronique.

II. Il ne faut pas considérer la phase soi-disant chronique de l'encéphalite et des infections à virus filtrants comme un état fixé et définitif. De nouvelles poussées aggravantes surviennent à intervalles irréguliers et doivent être traitées au même titre que les poussées tardives de la syphilis.

III. A la période chronique, si le traitement étiologique est indispensable, le traitement symptomatique par un usage intensif des fonctions (de relation dans le Parkinsonisme, etc...) nous paraît absolument nécessaire. Ces aptitudes fonctionnelles sans cela disparaîtraient, non du fait de la maladie (très sensible au traitement étiologique), mais du fait de leur non-usage.

IV. La connaissance du mode d'action de ces médications pour avancée qu'elle puisse paraître nécessite encore des recherches. Son mode d'action exact semble encore nous échapper.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
Jacques CARLES.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 février 1939
Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

- Arnozan et Montel.** — Voir Carles : *Leucocytes et absorption des substances étrangères à l'organisme*.
- Aymes.** — « Le traitement de l'encéphalite épidémique », *Pratique médicale française*, 1923.
- Barry.** — *Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude*, thèse Paris, 1923.
- Benedek.** — *Cura dell' encephalite epidemica*, Naples, juillet 1923.
- Bouchard.** — « Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans l'encéphalite épidémique à forme parkinsonienne », *Presse médicale*, 12 janvier 1924.
- Boudreau.** — *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 mars 1935.
- Carles (J.).** — *Traitement de l'encéphalite épidémique Vie médicale*, Paris, 1921, t. II, p. 547.
- Carles (J.) et Moreau (N.).** — « Sur un cas d'encéphalite épidémique », *Journal de médecine de Bordeaux*, 1920, p. 529.
- Carles (J.).** — *Leucocytes et absorption des substances étrangères à l'organisme*, 1904, p. 33.
— *Précis de thérapeutique appliquée*, 1933.
- Carelli.** — El salicilato de soda en el tratamiento de las enfermedades producidas por algunos virus filtrables », *Semana médica*, 30 mai 1935, p. 1599.
- Carnot et Blamoutier.** — « Les injections intraveineuses de salicylate de soude », *Paris médical*, 5 décembre 1935.
— « Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude intraveineux », *Paris médical*, 24 février 1923.
- Caussade et Charpy.** — « Le salicylate de soude, impuretés, accidents, le délire salicylé, posologie », *Revue de médecine*, Paris, 1921.
- Chartier.** — *Contribution à l'étude du traitement de l'encéphalite épidémique, rôle des agents physiques*, thèse, Paris, 1922.

- Chavany.** — « Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans l'encéphalite épidémique, le rhumatisme et la sclérose en plaques », *Journal de médecine de Paris*, 1927.
- Cheinisse.** — « Le traitement de l'encéphalite épidémique », *Presse médicale*, 1921.
- « Quelques essais récents dans le traitement de l'encéphalite épidémique », *Presse médicale*, 1923.
- Courcoux et Meignant.** — « Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude en injections intraveineuses ou intramusculaires », *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1924.
- Cruchet.** — « Traitement actuel du syndrome parkinsonnien », *Journal des praticiens*, 25 avril 1925.
- Cruchet, Moutiers, Calmette.** — « Le pronostic de l'encéphalite épidémique », *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, octobre 1920.
- Cruchet et Verger.** — « Salicylate de soude et encéphalite », *Presse médicale*, 12 juin 1926.
- Denéchau et Leroy.** — « Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude », *Monde médical*, 1^{er} décembre 1926.
- « Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude », *Nord médical*, 1^{er} octobre 1928.
- Dufour.** — « Traitement de l'encéphalite épidémique », *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 1924.
- Enchenbrenner.** — « Treatment of encéphalitis in the St Louis epidemic of 1933 », *American Journal Medical Association*, 15 septembre 1934.
- Gaujoux, Recordier, Léna, Andrac.** — « Recherches sur la perméabilité des méninges au salicylate de soude, introduit par la voie intraveineuse », *Marseille médical*, novembre 1935.
- Epstein, Farham, Cobb.** — « Salicylate in treatment of chronic epidemic encéphalitis », *Boston Medical and Surgical journal*, 16 février 1928.
- Hodes et Webster.** — Relation between the immunity of mice after vaccination by the « St Louis Encephalitis virus » and protection title of serum », *Journal de médecine expérimentale*, 30 avril 1938.
- Leroy.** — *Contribution à l'étude du traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude*, thèse Paris, 1926.

- Lesné.** — « Le salicylate de soude en injections intraveineuses chez l'enfant », *Bulletin de la Société de pédiatrie de Paris*, 1922.
- Merklen et Bénard.** — « Un nouveau cas d'acidocétose salicylée », *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 20 novembre 1936.
- Moore.** — « Treatment of encephalitis », *American Journal medical Association*, 1924.
- Neal.** — « The encephalitis problem », *American Journal medical Association*, 1934.
- Netter.** — « Traitement de l'encéphalite épidémique. Administration de l'hexaméthylène tétramine par la bouche », *Bull. Acad. Med. Paris*, 30 mars 1920.
- « Les injections d'essence de térébenthine dans le traitement de l'encéphalite épidémique, généralisation de leur emploi et utilité des injections précoces », *Bull. Acad. méd. Paris*, 30 mars 1920.
- Noblia.** — *La phylaxie*, thèse Bordeaux, 1932.
- Paisseau, Friedman, Vaille.** — « Intoxication mortelle par le salicylate de soude », *Journal de méd. de Paris*, 1^{er} novembre 1934.
- Paulian.** — « Autosérothérapie intrarachidienne dans l'encéphalite épidémique », *Revue neurologique*, 1925.
- Paulian.** — « Autosérothérapie intrarachidienne dans l'encéphalite épidémique », *Marseille médical*, 1925.
- Rathery et Gourmay.** — « Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude en injections intraveineuses », *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 10 avril 1924.
- Schlessser.** — *Le salicylate de soude dans l'encéphalite et ses formes évolutives*, thèse, Paris, 1922.
- Schukrii.** — « Sur trois cas d'encéphalite épidémique, avec dégout de paralysie du nerf moteur oculaire externe et leur traitement par injections intraveineuses d'urotropine », *Allg. Ztschr. f. Psychiat.*, 1932.
- Thomas (A.) et Rendu.** — « Effet remarquable de l'urotropine intraveineuse dans un cas d'encéphalite épidémique », *Paris médical*, 1921.
- Tailens.** — « Le salicylate de soude chez l'enfant », *Journal de Méd. de Paris*, 1923, p. 864.

